

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med.J.Lissner

MEDIKAMENTÖSE BEEINFLUSSUNG STRAHLENINDUZIERTER
LUNGENVERÄNDERUNGEN DURCH OXYPHENBUTAZON
Ein Doppelblindversuch

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hannelore B u b l a t h

aus

Spangenberg

Jahr

1 9 7 2

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doiz. Dr.med.H.G. Heinze

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.J. Lissner

Dekan: Prof.Dr.med.W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.12.1972





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555409_0064

Sonderdruck

Strahlentherapie

Archiv für klinische und
experimentelle Radiologie

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks
der photomechanischen Wiedergabe
und der Übersetzung, vorbehalten.

© Urban & Schwarzenberg
München-Berlin-Wien 1972

Urban & Schwarzenberg

Wirkung von Oxyphenbutazon auf Strahlenpneumonitis beziehungsweise Strahlenfibrose nach Mammakarzinom-Bestrahlung

U. Klein, H. Müller-Faßbender, H. Bublat¹, H. G. Heinze

Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. J. Lissner)

Im Doppelblindversuch wurde bei 116 Patienten, die wegen eines Mammakarzinoms postoperativ mit Tele-Cobalt-60 unter gleichen Bedingungen bestrahlt wurden, die Wirkung von Oxyphenbutazon geprüft. Die röntgenologischen Zeichen der Strahlenpneumonitis erreichten ihre volle Ausprägung erst nach sechs Monaten und traten unter Berücksichtigung auch diskreter Veränderungen in der Placebogruppe in 89%, in der Oxyphenbutazongruppe nur in 72% auf. Diese Veränderungen sind rückbildungsfähig, Strahlenfibrosen nach eineinhalb Jahren fanden sich in 55% bzw. in 36%. Durch prophylaktische Gabe von Oxyphenbutazon konnten sowohl die Häufigkeit als auch der Schweregrad strahlenbedingter Lungenveränderungen reduziert werden.

Als Nebenwirkung postoperativer Mammakarzinom-Bestrahlungen können strahleninduzierte Lungen- und/oder Pleuraveränderungen auftreten [2, 8, 9, 12–14, 17, 18]. Bei der von uns geübten Bestrahlungstechnik (Abb. 1) erhält das Hals-, Supra-, Infra- und Axillarfeld jetzt eine Gesamtdosis von 4800 R MD in etwa dreieinhalb Wochen am Tele-Kobalt-60-Gerät, und zwar fünfmal wöchentlich eine Einzeldosis von 300 R MD. Die beiden Tangentialfelder werden mit je 4000 R MD bestrahlt, und zwar ebenfalls fünfmal wöchentlich alternierend das laterale bzw. das mediale Feld mit je 400 R MD. Da bei dem Hals-, Supra-, Infra- und Axillarfeld ein Teil der Lunge direkt im Bestrahlungsfeld liegt, ist im Spitzenfeld mit strahleninduzierten Veränderungen zu rechnen, während durch die Tangentialfelder nur oberflächliche Lungenpartien gestreift werden.

Die von uns durchgeführte Studie sollte im Blindversuch klären, ob Oxyphenbutazon²

die Häufigkeit des Auftretens einer Strahlenpneumonitis bzw. -fibrose verhindert oder ihren Ausprägungsgrad verringern kann.

Die pharmakologischen Eigenschaften von Oxyphenbutazon

Oxyphenbutazon [1-Phenyl-2-(p-hydroxyphenyl)-3,5 dioxo-4-n-butyl-pyrazolidino-monohydrat] wurde 1955 bei metabolischen Studien des bekannten Phenylbutazons entdeckt [4, 5] und 1957 synthetisiert [21]. In zahlreichen tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen konnten vor allem die Hemmung der Exsudation, eine Verringerung der Gefäß- und der Zellpermeabilität und damit generell ein starker antiphlogistischer Effekt nachgewiesen werden [1, 3, 11, 16, 19, 20, 23, 25–27, 28, 30]. Gleichzeitig bestand eine schwach analgetische und antipyretische Wirkung [7, 26, 28]. Wilhelmi [26, 27] konnte eine synergistische Wirkung mit Corticosteroiden nachweisen, während der Antihistamineffekt geringer war als der von Phenylbutazon.

Oxyphenbutazon beeinträchtigt die Wundheilung nicht [7, 23]. Es wird, gleichermaßen oral und rektal eingenommen, gut resorbiert mit maximalem Blutspiegel vier bis sechs Stunden

¹ Ergebnisse der Inaugural-Dissertation.

² Tanderil® der Firma Ciba-Geigy, Basel.

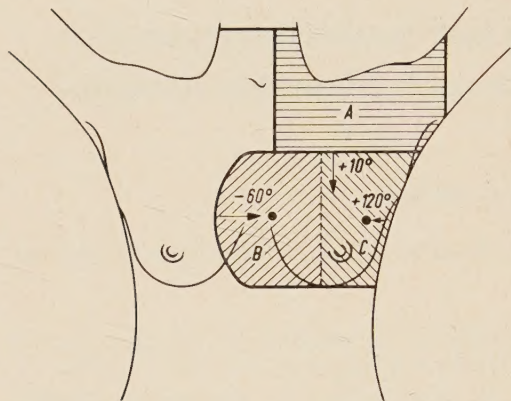


Abb. 1. Bestrahlungstechnik der Mammakarzinome. Feld A: Hals-, Supra-, Infra- und Axillarfeld; Feld B und C: Tangentialfelder.

nach Einnahme [22, 24]. Der intravasale Transport erfolgt überwiegend durch Bindung an Serumalbumine, im geringeren Umfang an α_2 -Globuline [29]. Die biologische Halbwertszeit beim Menschen beträgt zwei bis drei Tage [26, 27]. Die Toxizität ist so gering [7], daß in therapeutischer Dosierung eine somatische Schädigung nicht zu erwarten ist, und auch teratogene Schäden ließen sich nicht nachweisen [20]. Die Verträglichkeit von Oxyphenbutazon ist besser als die von Phenylbutazon, wie auch ein geringerer ulzerogener Effekt an Rattenmägen zeigte [4].

Die Strahlenpneumonitis entspricht pathologisch-anatomisch den akuten bzw. chronisch-interstitiellen Entzündungen der Lunge [8]. Daher erschien die Anwendung von Oxyphenbutazon besonders zur Verhütung dieser strahlenbedingten Folgeerscheinungen geeignet.

Versuchsanordnung

Wir testeten Oxyphenbutazon an 59 Patienten, die wegen operierten Mammakarzinoms in die Strahlenbehandlung kamen. Die Patienten erhielten in der ersten Woche 600 mg Oxyphenbutazon täglich (3mal 2 Dragées), danach 400 mg (4mal 1 Dragée), insgesamt sechs Wochen lang. Die Medikation begann einen Tag vor der

³ Für die statistische Auswertung danken wir Herrn Diplommathematiker D. Flach.

Bestrahlung. Gleichzeitig bekamen 57 Patienten Placebopräparate, so daß insgesamt 116 Patienten vom 1. 5. 1968 bis 1. 9. 1970 in den Versuch aufgenommen wurden. Alle überwiesenen Patientinnen wurden ohne Ausnahme alternierend der Oxyphenbutazongruppe bzw. Placebogruppe sowie den Altersgruppen 25 bis 40 Jahre, 41 bis 55 Jahre und älter als 55 Jahre zugeordnet, so daß in beiden Gruppen eine homogene Verteilung vorlag. Wir unterteilten zusätzlich in verschiedene Altersgruppen, um einen Einfluß des Patientenalters auf die Entstehung strahleninduzierter Lungenveränderungen erkennen und einen eventuell möglichen Einfluß des Alters zwischen beiden Gruppen ausschalten zu können.

Die Auswertung der Lungenveränderung erfolgte anhand eines Befunderhebungsboogens nach folgenden radiologischen Kriterien:

1. Hiloradiäre Zeichnungsvermehrung
2. Streifenschatten
3. Fleckenschatten
4. Netzige Zeichnungsvermehrung
5. Diffuse milchglasartige Schleierung
6. Homogene Verschattung
7. Pleura-Kuppenschwiele
8. Pleurodiaphragmale Veränderungen
9. Mediastinalverziehung aufgrund fibrotischer Schrumpfungsvorgänge

Eine p.a.-Thoraxstandardaufnahme sowie eine Frontalaufnahme (bestrahlte Seite plattennah) wurde vor der Bestrahlung, unmittelbar danach und weiter in vierteljährlichem bzw. halbjährlichem Abstand angefertigt und von zwei Fachärzten für Radiologie unabhängig voneinander ausgewertet. Bei Abweichungen in der Auswertung wurde der Befund einem dritten Untersucher vorgelegt. Bei der Auswertung war nicht bekannt, welcher Gruppe die Patientin zugeordnet war.³

Die Veränderungen wurden in Schweregraden 1 bis 3 abgestuft. Die gewählte Abstufung der Lungenbefunde war willkürlich, so daß eine Verschlechterung von 0 auf 1 nicht gleichwertig mit einer Verschlechterung von 2 auf 3 sein mußte. Bei der Auszählung der Änderungen gegenüber dem Ausgangsbefund wurde nur die rein arithmetische Differenz der Befunde gewertet, ohne Rücksicht auf eventuelle qualitative Unterschiede.

de. Durch χ^2 -Test wurde dann geprüft, ob sich die jeweiligen Häufigkeiten in beiden Gruppen „Oxyphenbutazon“ und „Placebo“ signifikant unterschieden. Sofern die statistische Sicherheit der Aussage unter 80% lag, wurde dieser Befund nicht als signifikant (n. s.) bezeichnet. Lag sie über 80%, wurde der statistische Fehler angegeben.

Die Ergebnisse der Lungenbefunde vor Strahlentherapie wurden den späteren Veränderungen als Ausgangsbefund zugrunde gelegt. Dadurch wurde vermieden, daß ältere, indurativ-sirrhöse spezifische Spitzenprozesse die Ergebnisse beeinflussen konnten. Es bestand Homogenität dieser Ausgangsbefunde in beiden Vergleichsgruppen.

Ergebnisse

Lungenveränderungen

Unmittelbar nach der Bestrahlung zeigten sich fast keine Änderungen gegenüber den Ausgangsbefunden. Signifikante Unter-

schiede zwischen Oxyphenbutazon und Placebo waren zu diesem Zeitpunkt nicht nachweisbar.

Die strahlenbedingten Lungenveränderungen, die zwischen drei und 19 Monaten nach Abschluß der Bestrahlung auftraten, sind in den Tabellen 1a und 1b zusammengefaßt. Bereits nach drei Monaten zeigten sich pathologische Lungenveränderungen. Diese sind besonders durch eine hilaradiäre und netzige Zeichnungsvermehrung sowie durch das Auftreten von Streifenschatten gekennzeichnet. Die mit Oxyphenbutazon behandelten Patienten wiesen diese Veränderungen in geringerem Maße auf, wobei diese Unterschiede statistisch jedoch nicht absicherbar waren, mit Ausnahme für das Kriterium der Streifenschatten. Hierbei bestand ein hochsignifikanter Unterschied ($IW \leq 0,05\%$).

Tabelle 1a. Strahleninduzierte Lungenveränderungen drei und sechs Monate nach Abschluß der Strahlentherapie in den Gruppen „Oxyphenbutazon“ und „Placebo“, nach Schweregraden aufgeteilt.

Radiologische Kriterien	Änderung gegenüb. Ausgangsbefund nach 3 Monaten								χ^2 -Test Stat. Sicherh. (%)	Änderung gegenüb. Ausgangsbefund nach 6 Monaten								χ^2 -Test Stat. Sicherh. (%)
	Oxyphenbutazon				Placebo					Oxyphenbutazon				Placebo				
	N = 59				N = 57					N = 57				N = 54				
	0 ¹	+1	+2	+3	0	+1	+2	+3		0	+1	+2	+3	0	+1	+2	+3	
Hilaradiäre Zeichnungsvermehrung	33	12	14		26	21	9	1	80	25	21	10	1	13	28	11	2	90
Streifenschatten	44	6	8	1	24	23	9	1	99,95	34	13	5	5	15	18	19	2	99,5
Fleckenschatten	45	11	3		37	16	4		n.s.	39	14	4		29	19	6		n.s.
Netzige Zeichnungsvermehrung	32	18	6	3	24	25	6	2	n.s.	27	20	10		15	23	15	1	90
Diffuse milchglasartige Schleierung	47	8	1	3	38	15	3	1	n.s.	45	10	2		31	13	10		97,5
Homogene Verschattung	58	1			56	1			n.s.	56		1		53		1		n.s.
Pleura-Kuppen-schwiele	57	2			54	3			n.s.	55	2			50	3	1		n.s.
Alle Befunde	316	58	32	7	259	104	31	5		281	80	32	6	206	104	63	5	
	$\chi^2 = 18,84$				(99,95 %)					$\chi^2 = 24,40$				(99,95 %)				

¹ Schweregrad des Befundes. (n.s. = nicht signifikant.)

Nach sechs Monaten hatten alle bewerteten Kriterien nach Zahl und Schweregrad ihre größte Ausprägung erreicht mit Ausnahme der Streifenschatten, die erst nach einem dreiviertel Jahr am häufigsten vorlagen. Die Unterschiede zwischen der Oxyphenbutazongruppe und der Placebogruppe ließen sich für diffuse milchglasartige Schleierung und Streifenschatten signifikant absichern. Faßt man die vier am häufigsten auftretenden Kriterien zusammen (diffuse milchglasartige Schleierung, netzige und hilaradiäre Zeichnungsvermehrung sowie Streifenschatten), so ergibt sich ein hochsignifikanter Unterschied zugunsten der mit Oxyphenbutazon behandelten Patienten. Dieses Ergebnis ist mit 99,95% Sicherheit nicht zufällig (Tab. 2). Zehneinhalb Monate nach Beginn der Strahlentherapie ergab sich keine weitere

Zunahme der Strahlenveränderungen, sondern eher eine leichte Besserung der Befunde. Auch zu diesem Zeitpunkt ist die Summe aller pathologischen Lungenbefunde bei den mit Oxyphenbutazon behandelten Patienten signifikant niedriger als bei nichtbehandelten Patienten. Als Einzelbefund fällt der signifikante Unterschied für das Kriterium „diffuse milchglasartige Schleierung“ zuungunsten der nichtbehandelten Patienten auf. Die Lungenveränderungen nach eineinviertel und nach anderthalb Jahren zeigten besonders bei der Placebogruppe weitere rückläufige Tendenzen. In der Oxyphenbutazongruppe waren die strahleninduzierten Veränderungen nach wie vor geringer ausgeprägt als in der Vergleichsgruppe. Dies traf wiederum besonders für das Merkmal Streifenschatten zu: Die Verschlechterung

Tabelle 1b. Strahleninduzierte Lungenveränderungen 10,5 Monate und ein Jahr sieben Monate nach Abschluß der Strahlentherapie in den Gruppen „Oxyphenbutazon“ und „Placebo“, nach Schweregraden aufgeteilt.

Radiologische Kriterien	Änderung gegenüb. Ausgangsbefund nach 10,5 Monaten								χ ² -Test Stat. Sicherh. (%)	Änderung gegenüb. Ausgangsbefund nach 1 Jahr und 7 Monaten								χ ² -Test Stat. Sicherh.
	Oxyphenbutazon N = 57				Placebo N = 47					Oxyphenbutazon N = 33				Placebo N = 27				
	0 ¹	+1	+2	+3	0	+1	+2	+3		0	+1	+2	+3	0	+1	+2	+3	
Hilaradiäre Zeichnungsvermehrung	28	21	7	1	15	25	6	1	80	17	12	4		13	11	3		n.s.
Streifenschatten	34	11	8	4	18	13	11	5	90	20	8	3	2	12	7	4	4	n.s.
Fleckenschatten	41	15	1		30	15	2		n.s.	24	7	2		21	4	2		n.s.
Netzige Zeichnungsvermehrung	29	21	6	1	16	24	7		n.s.	20	10	3		16	9	2		n.s.
Diffuse milchglasartige Schleierung	51	4	2		32	13	2		99	28	5			24	2	1		n.s.
Homogene Verschattung	56	1			46	1			n.s.	32			1	27				n.s.
Pleura-Kuppen-schwiele	55	2			42	4	1		80	31	2			25	2	1		n.s.
Alle Befunde	294	75	24	6	199	95	29	6		172	44	12	3	138	34	13	4	
	χ ² = 14,41				(99,9 %)					χ ² = 0,92				n.s.				

¹ Schweregrad des Befundes. (n.s. = nicht signifikant).

Tabelle 2. Lungenveränderungen bei behandelten und unbehandelten Patienten sechs Monate nach Bestrahlungsbeginn. IW = Irrtumswahrscheinlichkeit.

Applikation	Unverändert	Ver-schlechtert	χ^2 -Test
Oxyphen-butazon	131	97	signifikant (IW $\leq$ 0,05 %)
Placebo	74	142	
Gesamt	205	239	

gegenüber dem Ausgangsbefund betrug in der Oxyphenbutazongruppe nur 36%, in der Placebogruppe hingegen 55%. Signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen bestanden jedoch nicht. – Diese Streifenschatten können jetzt als Kriterium für die Diagnose einer Strahlenfibrose gelten.

Pleurodiaphragmale Adhärenzen [18] in Form zipfliger Ausziehungen, überwiegend ventral gelegen, traten in etwa gleichem Ausmaß in beiden Gruppen auf (Abb. 2). Mediastinale Verlagerungen wurden in Einzelfällen nur bei Auftreten tumorinduzierter Pleuraergüsse nachweisbar und sind daher nicht als Folge der Strahlentherapie anzusehen. Diese Beobachtung beweist, daß unter den vorliegenden Bedingungen der Strahlentherapie keine schweren fibrosierenden, mit Schrumpfungsvorgängen einhergehende Lungenparenchymschäden gesetzt werden.

Auffällig waren die individuellen Unterschiede hinsichtlich Ausprägung, Schweregrad und Rückbildungsfähigkeit der strahlenbedingten Lungenveränderungen in beiden Kollektiven trotz standardisierter, räumlicher und zeitlicher Dosisverteilung. Dies soll an einer Patientin mit beidseitigem Mammakarzinom gezeigt werden, die

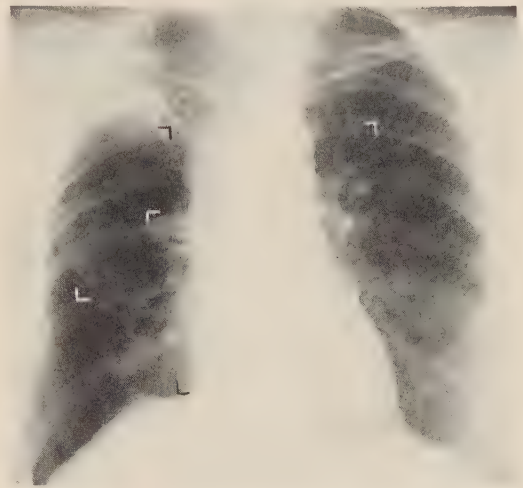


Abb. 2. Pleurodiaphragmale Ausziehung im Bereich der rechten Zwerchfellkuppe, Strahlenpneumonitis im rechten Oberfeld drei Monate nach Bestrahlung.

gleichzeitig auf beiden Seiten bestrahlt wurde (Abb. 3a bis d).

Allgemeinveränderungen

Die Leukozyten und Erythrozyten, das Hämoglobin und die Blutsenkungsgeschwindigkeit zeigten in beiden Gruppen im gesamten Beobachtungsverlauf keine statistisch nachweisbaren Abweichungen vom Ausgangsbefund, die auf die Strahlentherapie oder die durchgeführte Medikation zurückzuführen waren. – Ein unterschiedliches Verhalten der Verträglichkeiten in beiden Untersuchungsgruppen konnte nicht nachgewiesen werden. Sowohl in der Oxyphenbutazongruppe als auch in der Placebogruppe wurde in je zwei Fällen über Übelkeit und Magenbeschwerden geklagt, ohne daß ein Abbruch der Medikation nötig war.

Diskussion

Wir haben seit 1960 unsere Bestrahlungsmethode mit Ausnahme geringer Variation in der Dosierung nicht verändert, da diese einfache Bestrahlungstechnik eine lücken-

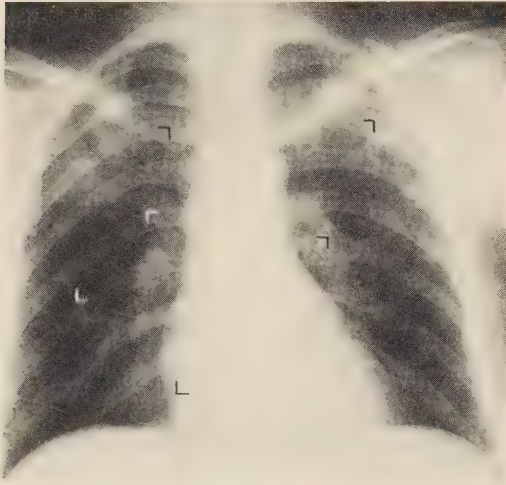


Abb. 3a. Strahlenpneumonitis in beiden Lungenoberfeldern bei doppelseitiger Strahlentherapie fünf Wochen nach Abschluß der Bestrahlung.

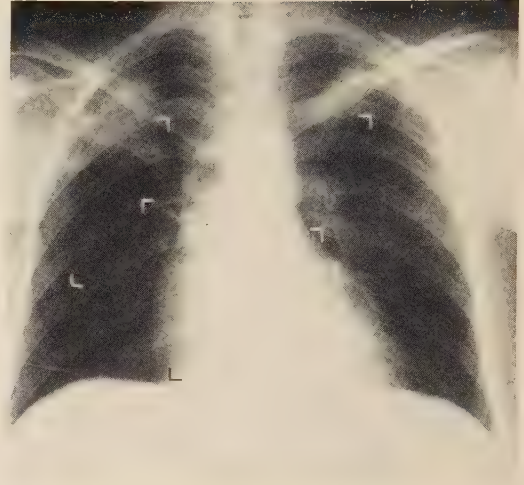


Abb. 3b. Rückgang der milchglasartigen Schleierung (elf Wochen nach Abschluß der Bestrahlung) und relativ scharf abgesetzte Infiltrationsherde.



Abb. 3c. Übergang der Pneumonitis in eine Fibrose vier Monate nach Abschluß der Bestrahlung.

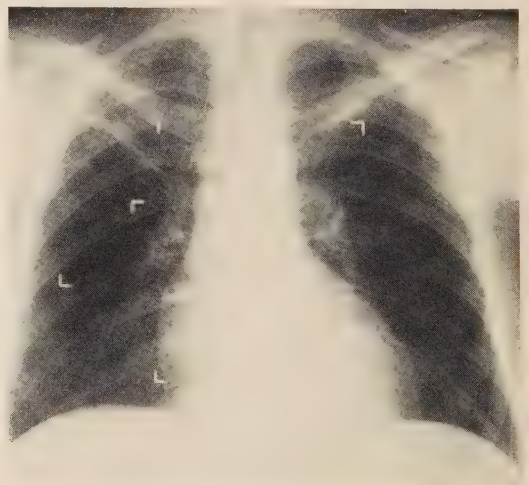


Abb. 3d. Endzustand einer Strahlenfibrose etwa sieben Monate nach Abschluß der Bestrahlung. Alle Befunde sind rechts wesentlich stärker ausgeprägt als links.

lose Erfassung der Lymphabflußregionen der Mamma gestattet und Feldüberschneidungen weitgehend vermeidet. Gleichzeitig sind die erzielten 5-Jahresüberlebensraten nach Aufgliederung des Krankengutes nach dem TNM-System gleich gut oder sogar besser als vergleichbare Ergebnisse anderer Autoren. Besonders war das Auftreten von

Lokalrezidiven gegenüber anderen Mitteilungen mit etwa 5% sehr gering [12]. Diese Bestrahlungsmethode bringt jedoch den Nachteil mit sich, daß die apikalen Lungenabschnitte der bestrahlten Thoraxseite im direkten Strahlengang des Hals-, Supra-, Infra- und Axillarfeldes liegen. Es ist deswegen zu erwarten, daß häufig Strah-

lenpneumonitiden oder deren Folgen auftreten [2, 8, 9, 12–14, 17].

Aus diesem Grund haben wir die postoperative Mammakarzinom-Bestrahlung als Modell zur Prüfung einer entzündungshemmenden Substanz (Oxyphenbutazon) und ihre Wirkung auf die Ausbildung und Ausbreitung einer Strahlenpneumonitis bzw. -fibrose gewählt. Weitere Vorteile dieses Modells sahen wir in der Möglichkeit des Vergleichs mit der nichtbestrahlten Seite und ferner darin, daß keine primären Lungenerkrankungen vorlagen, die die Abgrenzung nur strahlenbedingter gegenüber andersartigen komplizierenden Erkrankungen erschwerten. Letztlich bestanden keine Geschlechtsunterschiede, und die Überlebenserwartung bei diesem Tumor war lang genug, um während der Kontrollzeit von einem Jahr und sieben Monaten eine genügende Anzahl von Patienten nachuntersuchen zu können.

Die Auswertung erbrachte, daß unter Berücksichtigung der röntgenologisch gerade noch faßbaren Lungenveränderungen gegenüber dem Ausgangsbefund in 89% in der Placebogruppe und in 72% der Fälle in der Oxyphenbutazongruppe Strahlenpneumonitiden auftraten. Die Summe aller Merkmale, die zur Diagnostik der strahlenbedingten Veränderungen herangezogen wurden, war bei den mit Oxyphenbutazon behandelten Patienten signifikant geringer als bei den Patienten, die nur Placebopräparate erhalten hatten. Dies kommt auch bei der Aufgliederung nach den Schweregraden deutlich zum Ausdruck. Bei den mit Oxyphenbutazon behandelten Patienten

traten nur in der Hälfte der Fälle leichte bis mittelgradige, teilweise reversible Entzündungszeichen auf. Ihre maximale Ausbildung war im Durchschnitt erst sechs Monate nach Bestrahlungsbeginn eingetreten. Danach wurde in beiden Kollektiven eine Rückbildung der entzündlichen Reaktionen festgestellt. Dies erklärt sich zum Teil aus der relativ geringen Lungengewebstdosis von durchschnittlich 3400 rd in 22 Tagen, die offenbar nicht zu schweren, irreversiblen Lungenschäden führt [8].

Die Untersuchungen zeigten, daß es durch prophylaktische Gabe von Oxyphenbutazon gelingt, die Häufigkeit und den Schweregrad der strahlenbedingten Lungenparenchym- und Gerüstveränderungen im akuten Stadium zu reduzieren. Das bedeutet jedoch nicht, daß im weiteren Verlauf nicht auch in der Oxyphenbutazongruppe bleibende Bestrahlungsfolgen nachweisbar waren.

Interessanterweise war die Häufigkeit der Strahlenfibrose in beiden Gruppen nach einem Jahr und sieben Monaten annähernd gleich, so daß offenbar außer den beeinflussbaren entzündlichen Reaktionen andere pathophysiologische Vorgänge [10, 15] durch die Bestrahlung in Gang gesetzt werden, wie z. B. auch immunologische Reaktionen im Sinne einer Autoaggression [6, 17].

Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten zu prüfen, ob durch langfristige Fortsetzung der Medikation von Oxyphenbutazon auch nach Ende der Bestrahlung eine weitere Reduzierung strahleninduzierter Veränderungen zu erzielen ist.

The effect of oxyphenbutazon on radiation pneumonitis and radiation fibrosis after irradiation of breast cancer

In 116 patients with carcinoma of the breast, postoperatively irradiated with tele-cobalt 60 under equal conditions, the effect of oxyphenbutazon was tested by double placebo experiment. Radiological symptoms of radiation pneumonitis were not fully developed

before the 6th month of irradiation; they were found in 89 p.c. of the placebo-group, in 72 p.c. of the group treated with oxyphenbutazon, even slight alterations included. These alterations are reversible; after 18 months radiation fibrosis was found in 55 p.c. respectively 36 p.c. By prophylactic administration of oxyphenbutazon the frequency as well as the degree of severity in radiation-induced pulmonary alterations was reduced.

Effet de l'oxyphenbutazone sur la radiopneumonite ou sur la radiofibrose avec une irradiation du carcinome mammaire

Lors d'un test double à blanc, on a examiné sur 116 patients l'effet de l'oxyphenbutazone. Ces patients avaient été irradiés avant l'opération au télécobalt 60 sous les mêmes conditions à cause d'un carcinome mammaire. Les signes roentgénologiques de la radiopneumonite atteignaient leur empreinte complète seulement après 6 mois et apparaissaient dans 89% des cas dans le groupe «placebo» et dans seulement 72% des cas dans le groupe «oxyphenbutazone» en tenant compte également de transformations discrètes. Ces transformations sont capables de régression, les radiofibroses après un an et demi se trouvaient dans 55% ou 36% des cas. Grâce à la prise prophylactique de l'oxyphenbutazone, on pouvait réduire la fréquence et le degré de gravité des transformations pulmonaires conditionnées par les rayons.

Literatur

- [1] Barceló, R., P. Riopel, L. P. Legresley: Effects of oxyphenbutazon (Tanderil) on plasma seromucoids. I. In experimental inflammation. *Canad. med. Ass. J.* 88 (1963), 562.
- [2] Baudisch, E.: Zu den Strahlenerkrankungen der Lunge und Pleura bei Brustkrebspatienten. *Strahlentherapie* 114 (1961), 135.
- [3] Bergonzini, R., D. de Mariá: Klinische Erfahrungen mit Tanderil in der Radiotherapie. In: *Beeinflussung von Strahlenreaktionen durch entzündungshemmende Substanzen*. S. Karger, Basel-New York 1966.
- [4] Burns, J. J., R. K. Rose, S. Goodwin, J. Reichenthal, E. C. Horning, B. B. Brodie: The metabolic fate of phenylbutazone (Butazolidin) in man. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 113 (1955), 481.
- [5] Burns, J. J., T. F. Yü, P. G. Dayton, A. B. Gutman, B. B. Brodie: Biochemical pharmacological considerations of phenylbutazone and its analogues. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 86 (1960), 253.
- [6] Dippel, J., J. Lissner, C. Antaszek: Untersuchungen zur Pathogenese der Strahlenpneumonitis. *Strahlentherapie* 141 (1971), 135.
- [7] Demenjoz, R.: The pharmacology of phenylbutazone analogues. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 86 (1960), 263.
- [8] Eger, W., A. Gregl: *Die Strahlenpneumonitis*. Hippokrates, Stuttgart 1965.
- [9] Fiebelkorn, H. J.: Strahlenreaktion der Lunge und Pleura nach Bestrahlung von Mammakarzinomen. *Strahlentherapie* 96 (1955), 583.
- [10] Fochem, K.: Zur Frage der Radiotoxine. *Strahlentherapie* 121 (1963), 3.
- [11] Fridrich, R.: Die Beeinflussung der Strahlenreaktion durch ein neues Antiphlogisticum. *Schweiz. med. Wschr.* 93 (1963), 1634.
- [12] Heinze, H. G., E. Feil: Postoperative Kobalt-60-Teletherapie des Mammakarzinoms. *Strahlentherapie* 140 (1970), 468.
- [13] Henkel, K.: Das Röntgenbild der Bestrahlungsinduration in der Lunge. *Fortschr. Röntgenstr.* 65 (1942), 201.
- [14] Holsten, D. R., H. S. Stender: Die Wirkung von 180-kV-Röntgenstrahlen, C_{60} - γ -Strahlen und 17 MeV schnellen Elektronen auf das Lungengewebe. *Strahlentherapie* 130 (1966), 534.
- [15] Hook, W. A., L. E. Muschel, J. E. Faber: Antibodies to x-irradiated rabbit testes. *Immunology* 10 (1966), 245.
- [16] Klemm, J.: Ionisierende Strahlen und terminale Strombahn. *Fortschr. Med.* 86 (1968), 154.
- [17] Krokowski, E.: Extraregionale Strahlenwirkungen. *Strahlentherapie* 135 (1968), 193.
- [18] Lissner, J., H. Argeton, H. Bock, H. K. Breddin, J. Dippel: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Strahlenpneumonitis. *Strahlentherapie* 131 (1966), 577.
- [19] Noe, C.: Klinisch-röntgenologische Prüfung der Wirkung von Oxyphenbutazon bei bestrahlten Patienten mit Thorax Tumoren. In: *Beeinflussung von Strahlenreaktionen durch entzündungshemmende Substanzen*. S. Karger, Basel-New York 1966.

- [20] Pellegrini, G. F., G. Peri, R. Bruschi: Azione dell'ossifenilbutazone sulla peritonite sperimentale. Arch. ital. Chir. 88 (1962), 140.
- [21] Pfister, R., F. Häflinger: Über Derivate des Phenylbutazons. I. In den Benzolkernen hydroxylierte Derivate. Helv. clin. Acta 40 (1957), 395.
- [22] Rechenberg, H. K. von, B. Herrmann: Untersuchungen über die Resorption des Antiphlogisticums G 27202 (Tanderil). Schweiz. med. Wschr. 91 (1961), 403.
- [23] Rudas, B.: Die Wirkung des Phenylbutazon-metaboliten „Tanderil“ auf die Bildung des reparativen Granulationsgewebes. Wien. klin. Wschr. 75 (1963), 321.
- [24] Schmitt, H. E., H. G. Harwerth: Das Verhalten des Blutspiegels von 1-Phenyl-2-(p-hydroxyphenyl)-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin-monohydrat bei rectaler Applikation. Arzneimittel-Forsch. 14 (1964), 214.
- [25] Wagner-Jauregg, T., U. Jahn: Das Rattenpforten-Arosilödem und seine Beziehungen zu anderen Entzündungstesten. Helv. physiol. pharmacol. Acta 21 (1963), 65.
- [26] Wilhelmi, G.: Die pharmakologischen Eigenschaften der Metaboliten von 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin. Arzneimittel-Forsch. 10 (1960), 129.
- [27] Wilhelmi, G.: Newer pharmacological data on oxyphenbutazone. Japan. J. Pharm. 15 (1965), 187.
- [28] Wilhelmi, E.: Literaturübersicht und Kommentar zu den klinischen Arbeiten über die Wirkung von Tanderil im Rahmen der Radiotherapie. In: Beeinflussung von Strahlenreaktionen durch entzündungshemmende Substanzen. S. Karger, Basel-New York 1966.
- [29] Wunderly, C.: Die Bindung des Antiphlogisticums p-Hydroxyphenylbutazon an die Serumproteine. Arzneimittel-Forsch. 10 (1960), 910.
- [30] Yamasaki, H., H. Saikawa, A. Masada: Action of Tanderil (oxyphenbutazone) and Butazolidin (phenylbutazone) on allergy inflammation. Jap. J. Allergy 13 (1964), 100.

Verfasser: Dr. U. Klein, Dr. H. Müller-Faßbender, Priv.-Doz. Dr. H. G. Heinze, H. Bublath, Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München, 8 München 2, Ziemssenstraße 1.

Lebenslauf

Am 3. Juli 1946 als Tochter des praktischen Arztes Dr. med. Wilhelm Ahlborn und dessen Ehefrau Anneliese Ahlborn, geb. Stamm, in Spangenberg Kreis Melsungen geboren.

Im Februar 1965 Reifeprüfung am Gymnasium Phillipinum zu Weilburg.

Vom SS 1965 - WS 1969/70 Medizinstudium an der Goethe-Universität in Frankfurt.

1966 Vorphysikum.

1968 Physikum.

1969 Heirat des Diplomphysikers Dr. Joachim Bublath.

Im WS 1969/70 Fortsetzung des Studiums an der Universität München.

1971 im Juni Staatsexamen.

Vom 1.10.71 - 31.11.72 Medizinalassistentenzeit an der chirurgischen Privatklinik Dr. Rinecker.

Vom 1.2.72 - 31.4.72 als Mediz.-assistentin im Vincenz-Krankenhaus in Limburg auf der chir. Abteilung.

Vom 1.5.72 - 31.8.72 Medizinal-Assistentenzeit in der I. Med. Klinik.

Zur Zeit Fortsetzung der Med.-Ass.-Zeit in der Klinik und Poliklinik für Radiologie.

